

# Uut tüüpi ravim vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks tuli koos olulise eelisega

Umbes samal ajal 2020. aasta detsembris, kui Euroopa Ravimiamet andis tingimusliku müügiloa Pfizeri-BioNTechi mRNA-põhisele (*messenger*-RNA ehk valku kodeeriva RNA põhine) koroonavaktsiinile, sai Euroopas müügiloa ka Šveitsi ravimifirmas Novartis tootmisesse jõudnud RNA-põhine ravim inkliisiraan, müüginimega Leqvio. See on uudne kaks korda aastas annustatav siRNA (*small interfering RNA*) klassi kuuluv ravim kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

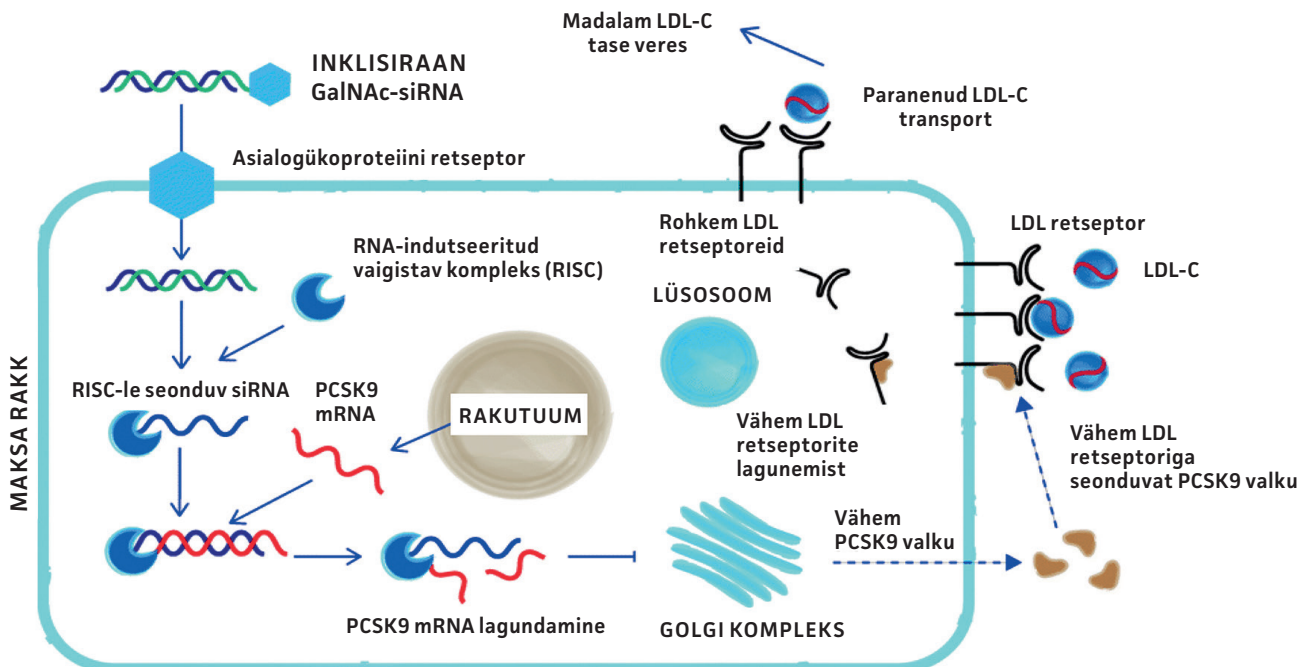
Kuigi tegemist on märkimisväärse edusammuga RNA-põhiste ravimite turule toomisel, sest müügiluba anti esimest korda siRNA-tüüpi ravimile, mis on mõeldud laialt levinud kroonilise haiguse raviks, on

uudis inkliisiraani müügile tulekust jäänud mRNA-vaktsiinide võiduloo kõrval peaaegu märkamatuks. Üheks põhjuseks, miks sellest ravimist on vähe räägitud, võib olla ka see, et ravimit ei tohi veel müüa Ameerika Ühendriikides. Peamise põhjusena, miks Ameerika Ühendriikides loa andmine viibib, on nimetatud koroonaviiruse pandeemiat.

On teada, et püsivalt kõrgeenenud kolesteroolitase veres võib põhjustada veresoonte kahjustusi, verevarustuse häireid ning sageli ka elundite pöördumatut kahjustust, näiteks südame- ja peajuinfarkti. Niinimetatud halva kolesterooli ehk väikse tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-C) sisalduse vähendamisel on praegu ravimitena

laialdaselt kasutusel statiinid, mis blokeerivad LDL-C sünteesi maksas. Lisaks statiinidele on viimase kahekümne aasta jooksul võetud kasutusele ka hulk teisi kolesteroolisisaldust vähendavaid ravimeid, millest üks enim kasutatavaid on esetimiib, mis inhibeerib kolesterooli imendumist soolestikus (1).

Inkliisiraani puhul on tegemist väga spetsiifilise bioloogilise ravimiga, kus toimeaineks on siRNA, mis lagundab subtilisiini ja keksiini sarnase proproteiini konverteas 9 (PCSK9) valku kodeerivat mRNA-d, mistõttu väheneb ka PCSK9 valgu hulk, suureneb LDLi retseptorite arv maksarakkude pinnal ja väheneb veres LDL-C sisaldus umbes 50% (vt ka joonis 1) (2). Inkliisiraani soovita-



mRNA ehk *messenger*-RNA – valku kodeeriv RNA; GalNAc ehk N-atsetüülgalatsoosamiin – aminosuhkur, mis seondub asialoglükoproteiini retseptorile ja transpordib siRNA maksa rakkudesse; siRNA ehk *small interfering RNA* – mRNA-le seonduv lühike RNA, mis põhjustab koostöös RISC-valkudega mRNA lagunemist; PCSK9 – subtilisiini ja keksiini sarnase proproteiini konverteas 9; LDL-C – väikse tihedusega lipoproteiini kolesterool.

Joonis 1. Inkliisiraani toimemehhanism (kohandatud kirjandusallika 2 alusel).

take kasutada juhtudel, kui tegemist on primaarsete hüperlipideemiatega või väga suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidega, kelle puhul statiinid ja esetimiib ei ole efektiivsed. Ravimi tõhusust ja ohutust näitavad kliinilised uuringud on avaldatud umbes aasta tagasi (3, 4).

Inklisiraani manustatakse nahaluse süstina, kordussüstid tehakse esimene kord kolme ja edaspidi iga kuue kuu järel. Lisaks inklisiraanile on PCSK9 inhibeerimiseks bioloogiliste ravimitena saanud kättesaadavaks ka antikehad evolokumab ja alirokumab, mida manustatakse 2 või 4 nädala järel süstidena naha alla. Seega on inklisiraanil oluline eelis, kuna manustamine toimub suhteliselt harva.

Inklisiraani tehnoloogia pärineb Ameerika Ühendriikide biotehnoloogia firmast Alnylam Pharmaceuticals, kes müüs oma tehnoloogi litsentsi firmale The Medicines Company, kes alustas ravimi toomist ja esimesi kliinilisi katsetusi mõni aasta tagasi, kuid 2019. aasta novembris müüdi see firma 9,7 miljardi dollari eest Novartisele. Lisaks inklisiraanile on sama tehnoloogiat rakendatud harva esinevate

haiguste puhul, kus ravimi märklaud toodetakse maksas. Kõige esimene siRNA-tüüpi ravim patisiraan sai müügiloa 2018. aastal ja on näidustatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi raviks 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidele. Seda haigust esineb maailmas umbes 50 000 inimesel.

siRNA-klassi kuuluvate ravimite arendamisega on tegeletud juba üle 20 aasta, s.t alates sellest ajast, kui siRNA vahendatud mRNA lagundamine imetaja rakkudes avastati. Siiski ei ole veel jõutud ravimiteni, mis töötaksid väljaspool maksa. Peamine probleem on, et RNA molekulid, olgu nad siis lühemad või pikemad, ei sisene ise rakkudesse ja selleks, et neid viia haigusest mõjutatud kudedesse ja rakkudesse, on vaja kasutada kullermolekule või nanokandjaid. Sobivat kullerit või kandjat on aga keeruline disainida, sest kandjal ei tohiks olla toimet ja ta ei tohi olla ka organismile kahjulik ega aktiveerida immuunsüsteemi ning rakku sisenedes peab ta võimaldama siRNA vabanemise kandjalt. Maksarakkude jaoks on leitud, et spetsiifiline aminosuhkur,

lühikese nimega GalNAc, siseneb rakkudesse nn asialoglükoproteiini retseptori kaudu, mis on olemas ainult maksarakkudes ning on igati ohutu. Teiste kudede puhul toimivaid kullermolekule ja nanokandjaid alles katsetatakse.

---

### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

---

### KIRJANDUS

1. Lindsley J. Guideline recommendations, clinical trial data, and new and emerging therapies. *Am J Manag Care* 2021;27:S70–S75.
2. Sinning D, Landmesser U. Low-density lipoprotein-cholesterol lowering strategies for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: focus on siRNA treatment targeting PCSK9 (inclisiran). *Curr Cardiol Rep* 2020;22:176.
3. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520–30.
4. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19.



**Ana Rebane –**  
Tartu Ülikooli  
meditsiiniateaduste  
valdkonna bio- ja  
siirdemeditsiini  
instituit